

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 3 月 7 日 (07.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/17863 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 7/06, A61P 17/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07538

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 31 日 (31.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-262996 2000 年 8 月 31 日 (31.08.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 資生堂 (SHISEIDO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋唯仁 (TAKAHASHI, Tadahito) [JP/JP]. 中沢陽介 (NAKAZAWA, Yosuke) [JP/JP]. 荒井孝之 (ARAI, Takayuki) [JP/JP]. 真柄綱夫 (MAGARA, Tsunao) [JP/JP]. 福西宏忠 (FUKUNISHI, Hirotada) [JP/JP]. 小林孝次 (KOBAYASHI, Koji) [JP/JP]. 田島正裕 (TAJIMA, Masahiro) [JP/JP];

〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社 資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 岩淵徳郎 (IWABUCHI, Tokuro) [JP/JP]; 〒236-8643 神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番1号 株式会社 資生堂 リサーチセンター (金沢八景) 内 Kanagawa (JP). 大野茂男 (OHNO, Shigeo) [JP/JP]; 〒152-0023 東京都目黒区八雲4-4-8 Tokyo (JP). 半田 宏 (HANDA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒156-0045 東京都世田谷区桜上水1-17-16 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士 岩橋祐司 (IWAHASHI, Yuji); 〒221-0044 神奈川県横浜市神奈川区東神奈川1-11-8 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, JP, KR, US.

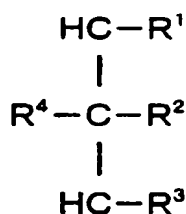
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HAIR GROWERS

(54) 発明の名称: 養毛剤



(I)

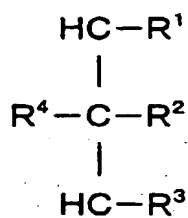
(57) Abstract: Hair growers exhibiting excellent hair-growing effect, characterized by containing compounds of the general formula (I) as the active ingredient: (I) wherein one of R¹ to R⁴ is C₁₄₋₂₂ alkyl, C₁₄₋₂₂ alkoxy, or C₁₄₋₂₂ acyloxy, and the others are each H, OH, C₁₋₃ alkyl, or C₁₋₃ alkoxy, with the provisos that when R¹ is C₁₄₋₂₂ alkoxy and any of R² and R⁴ is C₁₋₃ alkoxy, R³ is H, C₁₋₃ alkyl, or C₁₋₃ alkoxy and that when R¹ is C₁₄₋₂₂ acyloxy, at least one of R² to R⁴ is C₁₋₃ alkoxy.

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

優れた養毛効果を発揮し得る養毛剤を提供する。本発明の養毛剤は、式(I)の化合物を有効成分として含有することを特徴とする。



(I)

($\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ のうち、一つは C_{14-22} アルキル基、 C_{14-22} アルコキシ基、又は C_{14-22} アシルオキシ基であり、その他はそれぞれH、OH、 C_{1-3} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ基である。ただし、 R^1 が C_{14-22} アルコキシ基で、且つ R^2 、 R^4 の何れかが C_{1-3} アルコキシ基である場合には、 R^3 はH、 C_{1-3} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ基である。また、 R^1 が C_{14-22} アシルオキシ基である場合には、 $\text{R}^2 \sim \text{R}^4$ の少なくとも一つは C_{1-3} アルコキシ基である。)

明 細 書

養 毛 剤

本出願は、２０００年８月３１日付け出願の日本国特許出願２０００年第２６２９
９６号の優先権を主張しており、ここに折り込まれるものである。

[技術分野]

本発明は、養毛剤、特にその有効成分に関する。

[背景技術]

従来より、禿や脱毛の原因としては、毛根、皮脂腺等の器官における男性ホルモンの活性化、毛包への血流量の低下、皮脂の分泌過剰、過酸化物の生成等による頭皮の異常等が考えられている。このため、従来の養毛剤（育毛剤、発毛促進剤ということもある）には、上記の原因を取り除いたり又は軽減する作用を持つ化合物が一般に配合されている。例えば、ビタミンＢ、ビタミンＥ等のビタミン類、セリン、メチオニン等のアミノ酸類、センブリエキス、アセチルコリン誘導体などの血管拡張剤、紫根エキス、ヒノキチオール等の抗炎症剤、エストラジオールなどの女性ホルモン剤、セファランチンなどの皮膚機能亢進剤などが配合され、脱毛症の予防及び治療に用いられている。

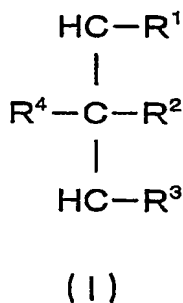
しかしながら、上記のような化合物が配合され、種々の試みがなされているにもかかわらず、従来の養毛剤ではその脱毛防止、発毛効果等の養毛効果は必ずしも充分なものではなかった。これは、脱毛の原因がさまざまであり、また、発毛の機構も非常に複雑であるためと考えられている。

[発明の開示]

本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は優れた養毛効果を発揮し得る養毛剤を提供することにある。

前記目的を達成するために、本発明者らが鋭意検討を行った結果、ある種の化合物が優れた養毛効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明にかかる養毛剤は、下記式(I)で示される化合物を有効成分として含有することを特徴とする。



($\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ のうち、一つは C_{14-22} アルキル基、 C_{14-22} アルコキシ基、又は C_{14-22} アシルオキシ基であり、その他はそれぞれH、OH、 C_{1-3} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ基である。

ただし、 R^1 又は R^3 の一方が C_{14-22} アルコキシ基で、且つ R^2 、 R^4 の何れかが C_{1-3} アルコキシ基の場合、 R^1 又は R^3 の他方はH、 C_{1-3} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ基である。

また、 R^1 又は R^3 の一方が C_{14-22} アシルオキシ基の場合、式(I)の化合物は少なくとも一つの C_{1-3} アルコキシ基を有する。)

本発明において、 R^1 が C_{14-22} アルキル基であることが好適であり、さらには、 R^1 がヘプタデシル基、 R^2 がメトキシ基、 R^3 がOHであることが好適である。また、 R^1 がヘプタデシル基、 R^2 及び R^3 がOHであることが好適である。

また、本発明において、 R^1 が C_{14-22} アシルオキシ基であることが好適であり、さらには、 R^1 がオクタデカノイルオキシ基、 R^2 がメトキシ基、 R^3 がOHであることが好適である。

また、本発明において、 R^2 が C_{14-22} アルコキシ基であることが好適であり、さらには、 R^2 がヘキサデシルオキシ基、 R^1 がメトキシ基、 R^3 がOHであることが好適である。また、 R^2 がヘキサデシルオキシ基、 R^1 及び R^3 がOHであることが好適である。

また、本発明において、 R^1 が C_{14-22} アルコキシ基であることが好適であり、さ

らには、 R^1 がヘキサデシルオキシ基、 R^2 及び R^3 がメトキシ基であることが好適である。また、 R^1 がヘキサデシルオキシ基、 R^2 がOH、 R^3 がメトキシ基であることが好適である。また、 R^1 がヘキサデシルオキシ基、 R^2 がH、 R^3 がOHであることが好適である。

前記何れかに記載の養毛剤において、 R^4 がHであることが好適である。

また、本発明において、 R^1 がオクタデシルオキシ基、 R^2 及び R^4 がメチル基、 R^3 がOHであることが好適である。

また、本発明にかかる養毛方法は、前記何れかに記載の養毛剤の有効量を哺乳動物の皮膚、特にヒトの頭皮に塗布することを特徴とする。

[発明を実施するための最良の形態]

本発明において、 C_{14-22} アルキル基は直鎖、分岐、環状の何れでもよいが、好ましくは直鎖又は分岐の C_{16-18} アルキル基であり、さらに好ましくはヘプタデシル基である。

C_{14-22} アルコキシ基は、上記 C_{14-22} アルキル基でその水素原子が置換された水酸基を意味する。 C_{14-22} アルコキシ基として、好ましくは、直鎖又は分岐の C_{16-18} アルコキシ基であり、さらに好ましくはヘキサデシルオキシ基、オクタデシルオキシ基である。

C_{14-22} アシルオキシ基は、 C_{13-21} アルキル基を有するカルボニル基でその水素原子が置換された水酸基、すなわち、 C_{14-22} アルカノイルオキシ基を意味する。 C_{14-22} アシルオキシ基として、好ましくは直鎖又は分岐の C_{16-18} アシルオキシ基であり、さらに好ましくはオクタデカノイルオキシ基である。

C_{1-3} アルキル基は直鎖、分岐、環状の何れでもよいが、好ましくはメチル基である。

C_{1-3} アルコキシ基は、上記 C_{1-3} アルキル基でその水素原子が置換された水酸基を意味する。 C_{1-3} アルコキシ基として、好ましくはメトキシ基である。

本発明の化合物(I)には、不斉中心が存在することがある。本発明においては、このような不斉炭素に基づく光学異性体、及びその混合物を用いることができる。また、その他の異性体が存在する場合には、これらも本発明に包含される。

好ましい化合物(I)として、下記の化合物が例示される。

化合物1：2-ヘキサデシルオキシ-3-メトキシ-1-プロパノール

化合物 2 : 1-ヘキサデシルオキシ-3-メトキシ-2-プロパノール

化合物 3 : 3-ヘキサデシルオキシ-1-プロパノール

化合物 4 : 1-(2,3-ジメトキシプロポキシ)ヘキサデカン

化合物 5 : 2-メトキシ-1-エイコサノール

化合物6：3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピル ステアレート

化合物 7 : 2-ヘキサデシルオキシ-1,3-プロパンジオール

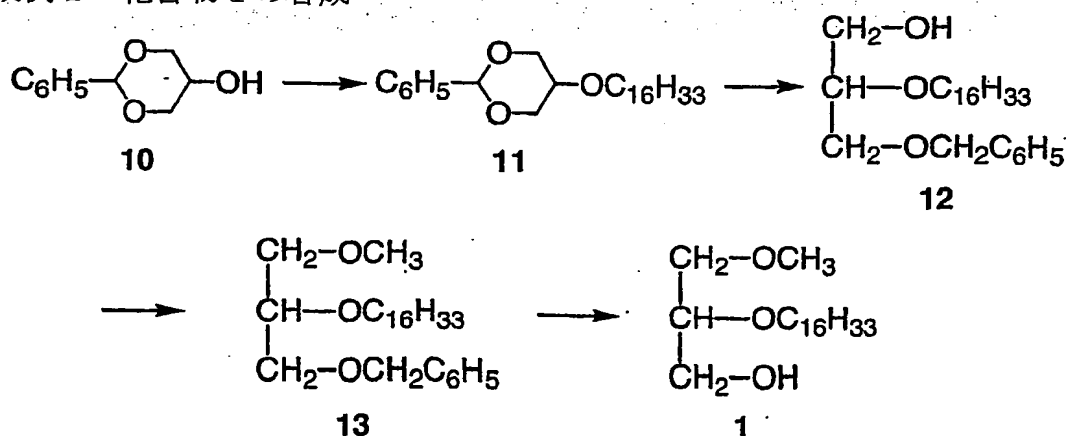
化合物 8 : 2,2-ジメチル-3-オクタデシルオキシ-1-プロパノール

化合物 9 : 1,2-エイコサンジオール

上記化合物 1 ～ 9 は公知化合物であるが、その養毛効果及び毛髪成長期延長効果についてはこれまで知られておらず、本発明者等によって初めて確認されたものである。

化合物(I)は化学合成で製造されたものでもよいし、微生物及び動植物細胞で生産されたものを抽出したものでもよい。以下に、その合成法の代表例として、上記化合物1～9の化学合成方法について解説する。なお、化合物1～9の化学合成に用いた化合物10はFluka製、化合物14、17、21、24は東京化成工業製の市販品をそのまま用いた。その他の試薬も市販品をそのまま用いた。プロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H -NMR)はJEOL EX-400(400MHz)を用いて測定し、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として用いた。

合成例 1 化合物 1 の合成



(1) 化合物 11 の合成

化合物 10 (1.80 g, 10.00 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(18 ml)にアルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (油性、60%含有) (0.44 g, 11.00 mmol)を加え、氷冷下で1時間攪拌した後、1-ブロモヘキサデカン(3.66 g, 12.00 mmol)を加え室温で17時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 92 g、ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10:1) にて精製し、白色固体の化合物 11a(1.05 g, 26%)及び化合物 11b(0.50 g, 12%)を得た。化合物 11aと化合物 11bは立体異性である。

化合物 11a, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.50 - 1.65 (2H, m), 3.38 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.55 - 3.75 (3H, m), 4.38 (2H, dd, $J=4.2, 10.5$ Hz), 5.39 (1H, s), 7.30 - 7.40 (3H, m), 7.40 - 7.50 (2H, m).

化合物 11b, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.65 (2H, m), 3.25 (1H, s), 3.54 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.04 (2H, dd, $J=1.0, 12.2$ Hz), 4.33 (2H, d, $J=12.2$ Hz), 5.55 (1H, s), 7.30 - 7.40 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J=1.7, 7.6$ Hz).

(2) 化合物 12 の合成

化合物 11 (化合物 11aと化合物 11bの混合物) (2.85 g, 7.04 mmol)のトルエン溶液(10 ml)に氷冷、アルゴン雰囲気下、1.0M ジイソブチルアルミニウム ヒドリド(DIBAL-H)トルエン溶液(17.7 ml, 17.70 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に氷冷下、メタノールを滴下後、10%水酸化ナトリウム及び水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 80 g、ヘキサン：酢酸エチル=20:1～10:1～5:1) にて精製し、無色オイルの化合物 12 (2.75 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.57 (2H, m), 2.10 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 3.45 - 3.70 (6H, m), 3.70 - 3.80 (1H, m), 4.54 (2H, s), 7.20 - 7.40 (5H, m).

(3) 化合物 13 の合成

化合物 12 (2.73 g, 6.71 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(28 ml)に水素

化ナトリウム（油性、60%含有）（0.30 g, 7.38 mmol）を加え、氷冷下で1時間撹拌した後、よう化メチル（1.14 g, 8.06 mmol）を加え室温で14時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 90 g、ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル＝20:1）にて精製し、無色オイルの化合物 13（2.34 g, 83%）を得た。

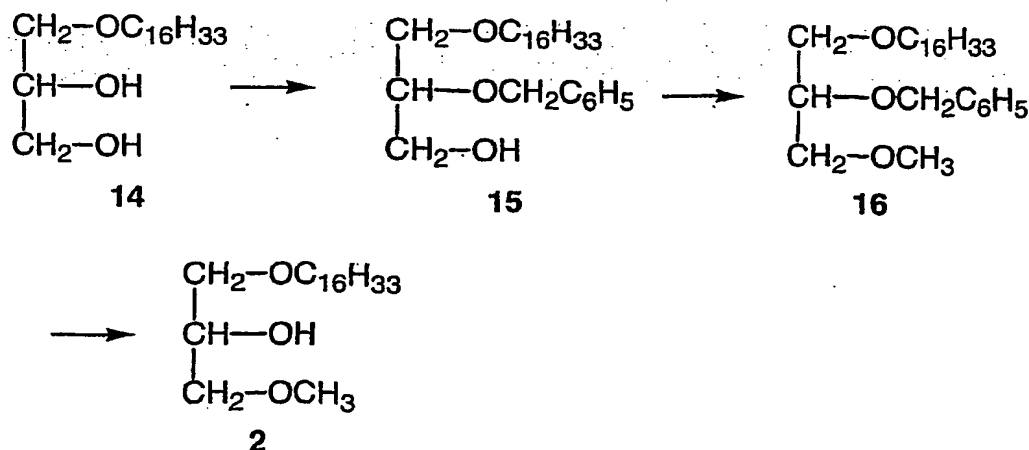
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.57 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.40 - 3.65 (7H, m), 4.55 (2H, s), 7.20 - 7.40 (5H, m).

(4) 化合物 1 の合成

化合物 13（2.30 g, 5.47 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（23 ml）に、10% パラジウム炭素（50%含水量）（0.46 g）を加え、水素雰囲気下、室温で20時間撹拌した。不溶物を濾去、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60 g、ヘキサン：酢酸エチル＝10:1～5:1）にて精製し、白色ワックスの化合物 1（1.55 g, 86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.58 (2H, m), 2.15 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.40 - 3.55 (4H, m), 3.57 - 3.66 (2H, m), 3.68 - 3.77 (1H, m).

合成例 2 化合物 2 の合成



(1) 化合物 15 の合成

化合物 14 (1.00 g, 3.16 mmol) のトルエン懸濁液 (10 ml) に、ピリジン (0.28 ml, 3.48 mmol) 及び塩化トリチル (0.88 g, 3.16 mmol) を加え、115°C で 21 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g、クロロホルム) にて精製、濃縮した。得られた残渣 (1.36 g) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に水素化ナトリウム (油性、60% 含有) (0.11 g, 2.68 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間撹拌した後、臭化ベンジル (0.35 ml, 2.92 mmol) を加え室温で 16 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g、ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=50:1) にて精製、濃縮した。次いで、この残渣 (1.58 g) にトリエチルボレート (3 ml) とほう酸 (1.50 g, 24.26 mmol) を加え、120°C で 3 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g、ヘキサン：酢酸エチル=50:1～4:1) にて精製し、無色オイルの化合物 15 (0.64 g, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.56 (2H, m), 2.16 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 3.44 (2H, dt, $J=1.5, 6.7$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J=5.4, 9.8$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J=4.7, 9.8$ Hz), 3.67 (2H, m), 3.74 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.20 - 7.45 (5H, m).

(2) 化合物 16 の合成

化合物 15 (0.64 g, 1.57 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (4 ml) に、水素化ナトリウム (油性、60% 含有) (0.08 g, 1.89 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間撹拌した後、よう化メチル (0.12 ml, 1.89 mmol) を加え室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加えた後、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g、ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=5:1) にて精製し、無色オイルの化合物 16 (0.58 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.56 (2H, m), 3.

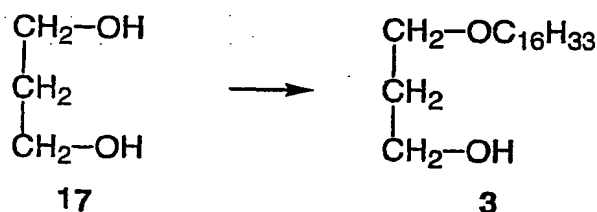
36 (3H, s), 3.43 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.46 - 3.57 (4H, m), 3.72 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.20 - 7.45 (5H, m).

(3) 化合物2の合成

化合物16 (0.58 g, 1.38 mmol)のエタノール溶液(5 ml)に、10% パラジウム炭素 (50%含水品) (0.12 g)を加え、水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。不溶物を濾去後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、ヘキサン：酢酸エチル=4:1) にて精製し、白色ワックスの化合物2 (0.45 g, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.26 (26H, m), 1.57 (2H, m), 2.51 (1H, d, J=3.4 Hz), 3.39 (3H, s), 3.40 - 3.55 (6H, m), 3.95 (1H, m).

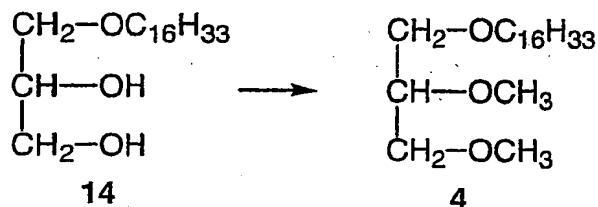
合成例3 化合物3の合成



化合物17 (0.76 g, 10.00 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10 ml)に水素化ナトリウム (油性、60%含有) (0.88 g, 22.00 mmol)を加え、氷冷下で1時間攪拌した後、1-ヨードヘキサデカン(3.14 ml, 10.00 mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を水で希釈後濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g、ヘキサン：酢酸エチル=5:1) にて精製し、白色結晶の化合物3 (1.13 g, 38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.26 (26H, m), 1.56 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.71 (1H, br s), 3.42 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.60 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.76 (2H, br t, J=5.4 Hz).

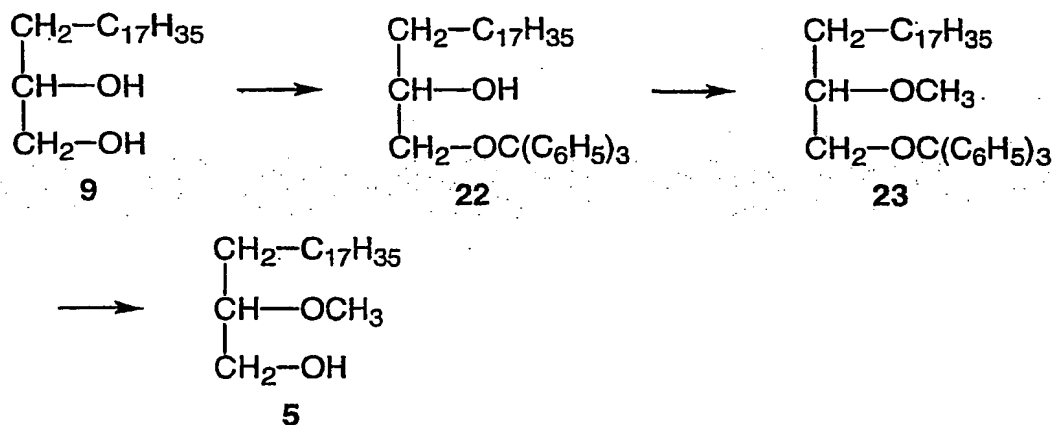
合成例 4 化合物 4 の合成



化合物 14 (1.00 g, 3.16 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に水素化ナトリウム (油性、60%含有) (0.28 g, 6.95 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した後、よう化メチル (0.20 ml, 3.16 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g、ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=5:1) にて精製し、無色オイルの化合物 4 (0.79 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.57 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.40 - 3.55 (7H, m), 3.47 (3H, s).

合成例 5 化合物 5 の合成



(1) 化合物 22 の合成

化合物 9 (3.00 g, 9.54 mmol) のトルエン溶液 (30 ml) に、ピリジン (0.85 ml, 10.49 mmol) 及び塩化トリチル (2.66 g, 9.54 mmol) を加え、115°C で 17 時間攪拌した。反

応液を酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g、ヘキサン：酢酸エチル=2:1〜クロロホルム）にて精製し、白色ワックスの化合物 22 (2.11 g, 40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (32H, m), 1.37 (2H, m), 2.28 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J=7.8, 9.3$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J=2.9, 9.3$ Hz), 3.76 (1H, m), 7.15 - 7.35 (9H, m), 7.35 - 7.55 (6H, m).

(2) 化合物 23 の合成

化合物 22 (2.01 g, 3.61 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド溶液 (12 ml) に、水素化ナトリウム（油性、60%含有）(0.22 g, 5.41 mmol) を加え、氷冷下で1時間攪拌した後、よう化メチル (0.34 ml, 5.41 mmol) を加え室温で5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g、ヘキサン〜ヘキサン：酢酸エチル=20:1）にて精製し、無色オイルの化合物 23 (2.06 g, 100%)を得た。

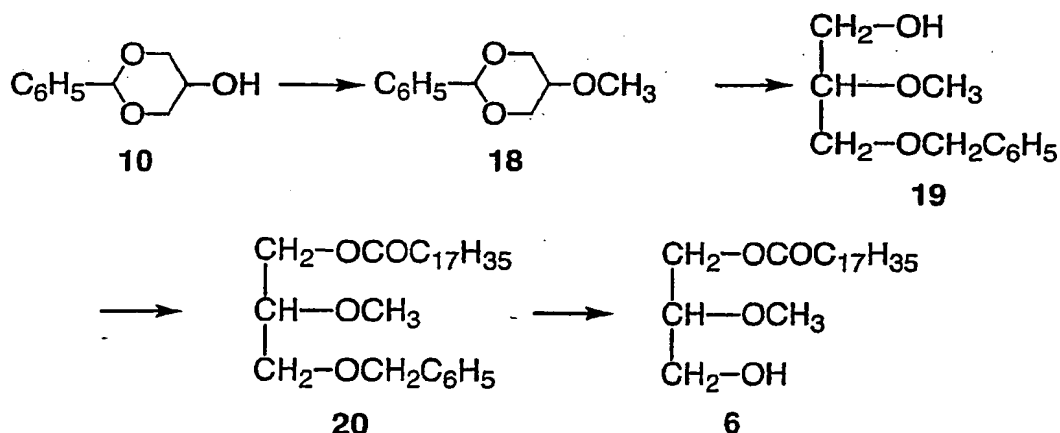
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (32H, m), 1.49 (2H, m), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.41 (3H, s), 7.15 - 7.35 (9H, m), 7.35 - 7.55 (6H, m).

(3) 化合物 5 の合成

化合物 23 (1.98 g, 3.47 mmol) にトリエチルボレート (4 ml) とほう酸 (2.14 g, 34.70 mmol) を加え、120°C で3時間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g、クロロホルム〜クロロホルム：メタノール=50:1）にて精製し、白色ワックスの化合物 5 (0.91 g, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.10 - 1.50 (33H, m), 1.50 - 1.65 (1H, m), 1.92 (1H, dd, $J=4.9, 7.3$ Hz), 3.26 (1H, ddd, $J=3.4, 6.4, 9.3$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, ddd, $J=4.9, 6.4, 11.7$ Hz), 3.68 (1H, ddd, $J=3.4, 7.3, 11.7$ Hz).

合成例 6 化合物 6 の合成



(1) 化合物 18 の合成

化合物 10 (2.34 g, 13.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (24 ml) に水素化ナトリウム (油性、60%含有) (0.57 g, 14.30 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した後、よう化メチル (2.22 g, 15.64 mmol) を加え室温で 16.5 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ヘキサン及び酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g、ヘキサン～ヘキサン:酢酸エチル=10:1) にて精製し、無色オイルの化合物 18 (0.90 g, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.42 (3H, s), 3.59 (3H, m), 4.41 (2H, m), 5.39 (1H, s), 7.30 - 7.40 (3H, m), 7.45 - 7.50 (2H, m).

(2) 化合物 19 の合成

化合物 18 (0.85 g, 4.39 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) に氷冷、アルゴン雰囲気下、1.0M ジイソブチルアルミニウム ヒドリド (DIBAL-H) トルエン溶液 (11.0 ml, 10.97 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に氷冷下、メタノールを滴下後、10% 水酸化ナトリウム及び水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、ヘキサン:酢酸エチル=5:1～2:1～1:1) にて精製し、無色オイルの化合物 19 (0.82 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (1H, br t), 3.40 - 3.50 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.5

0 - 3.70 (3H, m), 3.70 - 3.80 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.25 - 7.40 (5H, m).

(3) 化合物 20 の合成

化合物 19 (0.77 g, 3.92 mmol) のトルエン溶液 (8 ml) に氷冷、アルゴン雰囲気下、ピリジン (0.34 g, 4.31 mmol) とステアロイル クロライド (1.25 g, 4.12 mmol) のトルエン溶液 (10 ml) を加え、室温で 14 時間、次いで 50°C で 2.5 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g、ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1 ~ 20 : 1 ~ 10 : 1) に付して得られた粗精製物 (1.70 g) を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 80 g、クロロホルム) にて精製し、無色オイルの化合物 20 (1.53 g, 84%) を得た。

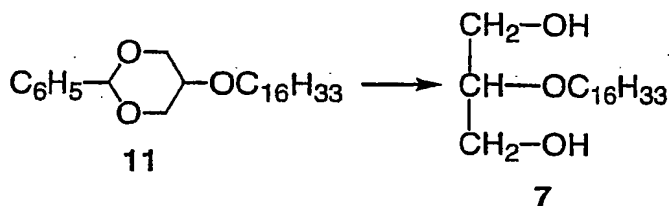
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.25 (28H, m), 1.60 (2H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.50 - 3.65 (3H, m), 3.60 (1H, dd, $J=5.2, 11.7$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J=4.2, 11.7$ Hz), 4.55 (2H, s), 7.25 - 7.40 (5H, m).

(4) 化合物 6 の合成

化合物 20 (1.50 g, 3.24 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) に、10% パラジウム炭素 (50% 含水品) (0.30 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 12.5 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) にて精製し、白色ワックスの化合物 6 (1.10 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (28H, m), 1.62 (2H, m), 2.12 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 2.33 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.24 - 3.52 (1H, m), 3.56 - 3.65 (1H, m), 3.69 (1H, m), 4.20 (2H, d, $J=4.9$ Hz).

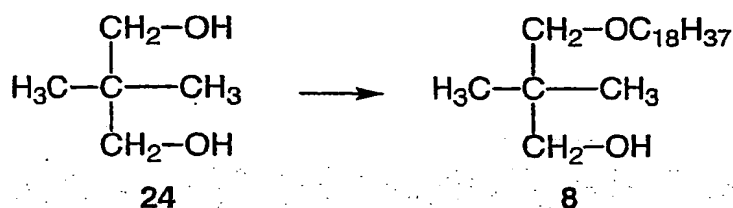
合成例 7 化合物 7 の合成



化合物 11 (1.30 g, 3.21 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (13 ml) に、10% パラジウム炭素 (50% 含水量) (0.26 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 24 時間、次いで 50°C で 8 時間撹拌した。不溶物を濾去後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g、クロロホルム～クロロホルム：メタノール=50:1) にて精製し、白色固体の化合物 7 (0.83 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (26H, m), 1.59 (2H, m), 2.37 (2H, br s), 3.44 (1H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.69 (2H, m), 3.74 (2H, m).

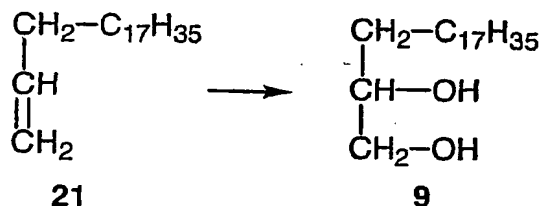
合成例 8 化合物 8 の合成



化合物 24 (2.50 g, 24.00 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) に水素化ナトリウム (油性、60% 含有) (2.11 g, 52.75 mmol) を加え、氷冷下で 1 時間撹拌した後、1-ブロモオクタデカン (9.93 g, 29.78 mmol) を加え室温で 16.5 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、ヘキサン及び酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 275 g、ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=20:1) にて精製し、白色固体の化合物 8 (3.32 g, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.92 (6H, s), 1.26 (30H, m), 1.56 (2H, m), 2.91 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 3.27 (2H, s), 3.40 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.45 (2H, d, $J=5.9$ Hz).

合成例 9 化合物 9 の合成



化合物 21 (5.00 g, 17.82 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に *m*-クロロ過安息香酸 (80%) (4.61 g, 21.38 mmol) を加え、45°C で 5 時間攪拌した。反応液に 10% 亜硫酸水素ナトリウム (3 ml) を加え、クロロホルムで希釈し不溶物を濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣 (8.55 g) のジオキサン (20 ml) - 水 (7 ml) 溶液に濃硫酸 (6 滴) を加え、10°C で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g、クロロホルム〜クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、白色固体の化合物 9 (3.79 g, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.26 (32H, m), 1.44 (2H, m), 1.91 (1H, br s), 2.02 (1H, br s), 3.44 (1H, dd, $J=7.6, 11.0$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J=2.9, 11.0$ Hz), 3.71 (1H, m).

本発明の化合物 (I) は、ヒト頭髮の毛包上皮系細胞の分裂増殖活性や、毛幹伸長活性を維持又は促進して毛髪 of 成長期を延長する効果を有することから、ヒト頭髮の発毛促進、脱毛防止を目的とした養毛剤 (育毛剤、発毛促進剤、毛髪成長期延長剤等を包含する概念である) の有効成分として有用である。そして、これを頭皮に塗布することにより、脱毛の治療、改善、予防をはかることができる。

本発明の養毛剤は、いわゆる男性型脱毛症や男性ホルモン性脱毛といわれるうす毛や脱毛の他、円形脱毛症、粧糠性脱毛症、脂漏性脱毛症等の病的脱毛症に適用するこ

とができる。そして、毛根近傍における毛包上皮系細胞の増殖が緩徐であること等により成長期が短くなって、成長期毛の休止期毛に対する割合が相対的に少なくなってしまうことに起因する脱毛症には、特に有効であると考えられる。

本発明にかかる養毛剤は、剤型に応じ常法により製造することができる。その剤型は、本発明の効果を発揮できるものであれば特に限定されず、例えば、トニックなどの可溶化系、乳液、クリームなどの乳化系、軟膏、分散液、ジェル、エアゾール、ムースなどの任意の剤型をとることができる。また、その製品形態も、脱毛防止、発毛、育毛等の養毛効果を目的とするヘアケア用の医薬品、医薬部外品又は化粧品品として、例えば、発毛促進剤、育毛料、頭皮トリートメント剤、ヘアトニック、シャンプー、リンス、ヘアパック、ローション、コンディショナー、スカルプトリートメントなどの任意の形態をとることができる。

本発明の養毛剤において、化合物(I)は養毛剤全量中、0.0005～20重量%、好ましくは0.01～5重量%である。0.0005重量%未満であると、本発明の効果が十分に発揮されず、20重量%を超えると製剤上好ましくない場合がある。なお、本発明の養毛剤においては、化合物(I)の2種以上を使用してもよい。

本発明の養毛剤は皮膚に直接に塗布又は散布する経皮投与による投与方法をとる。また、本発明の養毛剤の最適投与量は、年齢、個人差、病状等により適宜決定されるが、ヒトに投与する場合の投与量は通常0.01～100mg/kg、好ましくは0.1～10mg/kgであり、この量を1日1回又は2～4回に分けて投与することができる。

本発明の養毛剤は、上記必須成分の他に、本発明の効果を損なわない範囲で、化粧品、医薬部外品、医薬品等に通常用いられる他の成分を、必要に応じて適宜配合して製造することができる。例えば、粉末成分、液体油脂、固体油脂、ロウ、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル類、シリコーン、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤、保湿剤、水溶性高分子化合物、増粘剤、皮膜剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、低級アルコール、多価アルコール、糖類、アミノ酸類、有機アミン類、合成樹脂エマルジョン、pH調製剤、皮膚栄養剤、ビタミン類、酸化防止剤、酸化防止助剤、香料、水等が挙げられる。

粉末成分としては、タルク、カオリン、雲母、絹雲母（セリサイト）、白雲母、金

雲母、合成雲母、紅雲母、黒雲母、リチア雲母、パーミキュライト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ストロンチウム、タングステン酸金属塩、マグネシウム、シリカ、ゼオライト、硫酸バリウム、焼成硫酸カルシウム、(焼セッコウ)、リン酸カルシウム、弗素アパタイト、ヒドロキシアパタイト、セラミックパウダー、金属石鹸(ミリスチン酸亜鉛、パルミチン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム)、窒化ホウ素等の無機粉末、ポリアミド樹脂粉末(ナイロン粉末)、ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、ポリスチレン粉末、スチレンとアクリル酸の共重合体樹脂粉末、ベンゾグアナミン樹脂粉末、ポリ四弗化エチレン粉末、セルロース粉末等の有機粉末、二酸化チタン、酸化亜鉛等の無機白色顔料、酸化鉄(ベンガラ)、チタン酸鉄等の無機赤色系顔料、 γ -酸化鉄等の無機褐色系顔料、黄酸化鉄、黄土等の無機黄色系顔料黒酸化鉄、カーボンブラック、低次酸化チタン等の無機黒色系顔料、マンゴバイオレット、コバルトバイオレット等の無機紫色系顔料、酸化クロム、水酸化クロム、チタン酸コバルト等の無機緑色系顔料、群青、紺青等の無機青色系顔料、酸化チタンコーテッドマイカ、酸化チタンコーテッドオキシ塩化ビスマス、酸化チタンコーテッドタルク、着色酸化チタンコーテッドマイカ、オキシ塩化ビスマス、魚鱗箔等のパール顔料、アルミニウムパウダー、銅パウダー等の金属粉末顔料、赤色201号、赤色202号、赤色204号、赤色205号、赤色220号、赤色226号、赤色228号、赤色405号、橙色203号、橙色204号、黄色205号、黄色401号、及び青色404号などの有機顔料、赤色3号、赤色104号、赤色106号、赤色227号、赤色230号、赤色401号、赤色505号、橙色205号、黄色4号、黄色5号、黄色202号、黄色203号、緑色3号及び青色1号などのジルコニウム、バリウム又はアルミニウムレーキ等の有機顔料、クロロフィル、 β -カロチン等の天然色素等が挙げられる。但し、化粧品や医薬品に通常適用できる粉末であればこれらに限定されるものではない。

液体油脂としては、アボガド油、ツバキ油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、パーシク油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、アマニ油、サフラワー油、綿実油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コメヌカ油、シナギリ油、日本キリ油、ホホバ油、

胚芽油、トリグリセリン、トリオクタン酸グリセリン、トリスパルミチン酸グリセリン等が挙げられる。

固体油脂としては、カカオ脂、ヤシ油、馬脂、硬化ヤシ油、パーム油、牛脂、羊脂、硬化牛脂、パーム核油、豚脂、牛骨脂、モクロウ核油、硬化油、牛脚脂、モクロウ、硬化ヒマシ油等が挙げられる。

ロウ類としては、ミツロウ、カンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ、ベイベリーロウ、イボタロウ、鯨ロウ、モンタンロウ、ヌカロウ、ラノリン、カポックロウ、酢酸ラノリン、液状ラノリン、サトウキビロウ、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、還元ラノリン、ジョジョバロウ、硬質ラノリン、セラックロウ、POEラノリンアルコールエーテル、POEラノリンアルコールアセテート、POEコレステロールエーテル、ラノリン脂肪酸ポリエチレングリコール、POE水素添加ラノリンアルコールエーテル等が挙げられる。

炭化水素油としては、流動パラフィン、オゾケライト、スクワレン、プリスタン、パラフィン、セレシン、スクワレン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等が挙げられる。

高級脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン（ベヘニン）酸、オレイン酸、ペトロセリン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、ウンデシレン酸、トール酸、イソステアリン酸、リノール酸、リノレイン酸、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）等が挙げられる。

高級アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セトステアリルアルコール等の直鎖アルコール、モノステアリルグリセリンエーテル（バチルアルコール）、2-デシルテトラデシノール、ラノリンアルコール、コレステロール、フィトステロール、ヘキシルドデカノール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の分枝鎖アルコール等があげられる。

合成エステル油としては、ミリスチン酸イソプロピル、オクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ジメチルオクタン酸ヘ

キシルデシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、酢酸ラノリン、ステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソセチル、12-ヒドロキシステアリル酸コレステリル、ジ-2-エチルヘキシル酸エチレングリコール、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、モノイソステアリン酸N-アルキルグリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキシル酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ペンタンエリスリトール、トリ-2-エチルヘキシル酸グリセリン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、セチル2-エチルヘキサノエート、2-エチルヘキシルパルミテート、トリミリスチン酸グリセリン、トリ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセライド、ヒマシ油脂肪酸メチルエステル、オレイン酸オイル、セトステアリルアルコール、アセトグリセライド、パルミチン酸2-ヘプチルウンデシル、アジピン酸ジイソブチル、N-ラウロイル-L-グルタミン酸-2-オクチルドデシルエステル、アジピン酸ジ-2-ヘプチルウンデシル、エチルラウレート、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、ミリスチン酸2-ヘキシルデシル、パルミチン酸2-ヘキシルデシル、アジピン酸2-ヘキシルデシル、セバチン酸ジイソプロピル、コハク酸2-エチルヘキシル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸アミル、クエン酸トリエチル等が挙げられる。

シリコーンとしては、例えば、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルヒドロジェンポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルポリシロキサン、テトラメチルテトラヒドロジェンポリシロキサンなどの環状ポリシロキサン、3次元網目構造を形成しているシリコン樹脂、シリコンゴム等が挙げられる。

アニオン界面活性剤としては、例えば、セッケン用素地、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸K等の高級アルキル硫酸エステル塩、POE-ラウリル硫酸トリエタノールアミン、POE-ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキルエーテル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシンナトリウム等のN-アシルサルコシン酸、N-ミリストイル-N-メチルタウリンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルタウリッドナトリウム、ラウリルメチルタウリッドナトリウム等の高級脂肪酸アミドスルホン酸塩、POEオレイルエーテルリン酸ナトリウム、POEステアリルエーテルリン酸等のリン酸エステル塩、ジ-2-エチルヘキシルスルホコ

ハク酸ナトリウム、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩、リニアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リニアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン、リニアドデシルベンゼンスルホン酸等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、N-ラウロイルグルタミン酸モノナトリウム、N-ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N-ミリストイル-L-グルタミン酸モノナトリウム等のN-アシルグルタミン酸塩、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム等の高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、ロート油等の硫酸化油、POE-アルキルエーテルカルボン酸、POE-アルキルアリルエーテルカルボン酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、N-パルミトイルアスパラギン酸ジトリエタノールアミン、カゼインナトリウム等が挙げられる。

カチオン界面活性剤としては、例えば、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム等のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ジステアリルジメチルアンモニウムジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化ポリ(N,N'-ジメチル-3,5-メチレンピペリジニウム)、塩化セチルピリジニウム等のアルキルピリジニウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POE-アルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等が挙げられる。

両性界面活性剤としては、例えば、2-ウンデシル-N,N,N-(ヒドロキシエチルカルボキシメチル)-2-イミダゾリンナトリウム、2-ココイル-2-イミタゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2 ナトリウム塩等の、イミダゾリン系両性界面活性剤、2-ヘプタデシル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界面活性剤等が挙げられる。

親油性非イオン界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミター

ト、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエート、ペンタ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、 α 、 α' -オレイン酸ピログルタミン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル等が挙げられる。

親水性非イオン界面活性剤としては、例えば、POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンモノステアレート、POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンテトラオレエート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE-ソルビットモノラウレート、POE-ソルビットモノオレエート、POE-ソルビットペンタオレエート、POE-ソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POE-グリセリンモノステアレート、POE-グリセリンモノイソステアレート、POE-グリセリントリイソステアレート等のPOE-グリセリン脂肪酸エステル類、POE-モノオレエート、POE-ジステアレート、POE-モノジオレエート、システアリン酸エチレングリコール等のPOE-脂肪酸エステル類、POE-ラウリルエーテル、POE-オレイルエーテル、POE-ステアリルエーテル、POE-ベヘニルエーテル、POE-2-オクチルドデシルエーテル、POE-コレスタノールエーテル等のPOE-アルキルエーテル類、POE-オクチルフェニルエーテル、POE-ノニルフェニルエーテル、POE-ジノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、ブルロニック等のプルアロニック型類、POE・POPセチルエーテル、POE・POP-2-デシルテトラデシルエーテル、POE・POP-モノブチルエーテル、POE・POP-水添ラノリン、POE・POP-グリセリンエーテル等のPOE・POP-アルキルエーテル類、テトロニック等のテトラPOE・テトラPOP-エチレンジアミン縮合物類、POE-ヒマシ油、POE-硬化ヒマシ油、POE-硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE-硬化ヒマシ油トリイソステアレート、POE-硬化ヒマシ油モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、POE-硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOE-ヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体、POE-ソルビットミツロウ等のPOE-ミツロウ・ラノリン誘導体、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン酸モノエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド等のアルカノールアミ

ド、POE-プロピレングリコール脂肪酸エステル、POE-アルキルアミン、POE-脂肪酸アミド、ショ糖脂肪酸エステル、POE-ノニルフェニルホルムアルデヒド縮合物、アルキルエトキシジメチルアミンオキシド、トリオレイルリン酸等が挙げられる。

保湿剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルセリン、1、3-ブチレングリコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、カロニン酸、アテロコラーゲン、コレステリル-12-ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、dl-ピロリドンカルボン酸塩、短鎖可溶性コラーゲン、ジグリセリン(EO)PO付加物、イサイヨバラ抽出物、セイヨウノキギリソウ抽出物、メリロート抽出物等が挙げられる。

天然の水溶性高分子としては、例えば、アラアビアガム、トラガカントガム、ガラクトタン、グアガム、キャロブガム、カラヤガム、カラギーナン、ペクチン、カンテン、クインスシード(マルメロ)、アルゲコロイド(カッソウエキス)、デンプン(コメ、トウモロコシ、バレイショ、コムギ)、グリチルリチン酸等の植物系高分子、キサンタンガム、デキストラン、サクシノグルカン、ブルラン等の微生物系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン等の動物系高分子が挙げられる。

半合成の水溶性高分子としては、例えば、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)、結晶セルロース、セルロース末等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子が挙げられる。

合成の水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー(カーボポール)等のビニル系高分子、ポリエチレングリコール20、000、40、000、60、000等のポリオキシエチレン系高分子、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体共重合系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチルアクリレート、ポリアクリルアミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー等が挙げられる。

無機の水溶性高分子としては、例えば、ベントナイト、ケイ酸 AlMg (ビーガム)、

ラポナイト、ヘクトライト、無水ケイ酸等が挙げられる。

増粘剤としては、例えば、アラビアガム、カラギーナン、カラヤガム、トラガカントガム、キャロブガム、クインスシード（マルメロ）、カゼイン、デキストリン、ゼラチン、ペクチン酸ナトリウム、アラギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、CMC、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、PVA、PVM、PVP、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリントガム、ジアルキルジメチルアンモニウム硫酸セルロース、キサンタンガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ベントナイト、ヘクトライト等が挙げられる。

紫外線吸収剤としては、例えば、パラアミノ安息香酸（以下、PABA と略す）、PABAモノグリセリンエステル、N、N-ジプロポキシPABAエチルエステル、N、N-ジエトキシPABAエチルエステル、N、N-ジメチルPABAエチルエステル、N、N-ジメチルPABAブチルエステル、N、N-ジメチルPABAエチルエステル等の安息香酸系紫外線吸収剤、ホモメンチル-N-アセチルアントラニレート等のアントラニル酸系紫外線吸収剤、アミルサリシレート、メンチルサリシレート、ホモメンチルサリシレート、オクチルサリシレート、フェニルサリシレート、ベンジルサリシレート、p-イソプロパノールフェニルサリシレート等のサリチル酸系紫外線吸収剤、オクチルシンナメート、エチル-4-イソプロピルシンナメート、メチル-2、5-ジイソプロピルシンナメート、エチル-2、4-ジイソプロピルシンナメート、メチル-2、4-ジイソプロピルシンナメート、プロピル-p-メトキシシンナメート、イソプロピル-p-メトキシシンナメート、イソアミル-p-メトキシシンナメート、オクチル-p-メトキシシンナメート（2-エチルヘキシル-p-メトキシシンナメート）、2-エトキシエチル-p-メトキシシンナメート、シクロヘキシル-p-メトキシシンナメート、エチル- α -シアノ- β -フェニルシンナメート、2-エチルヘキシル- α -シアノ- β -フェニルシンナメート、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジパラメトキシシンナメート等の桂皮酸系紫外線吸収剤、2、4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2、2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2、2'-ジヒドロキシ-4、4'-ジメトキシベンゾフェノン、2、2'、4、4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩、

4-フェニルベンゾフェノン、2-エチルヘキシル-4'-フェニル-ベンゾフェノン-2-カルボキシレート、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシ-3-カルボキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、3-(4'-メチルベンジリデン)-d、1-カンファー、3-ベンジリデン-d、1-カンファー、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチルエステル、2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール、2、2'-ヒドロキシ-5-メチルフェニルベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'-*tert*-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニルベンゾトリアゾール、ジベンザラジン、ジアニソイルメタン、4-メトキシ-4'-*tert*-ブチルジベンゾイルメタン、5-(3、3-ジメチル-2-ノルボルニリデン)-3-ペンタン-2-オン等が挙げられる。

金属イオン封鎖剤としては、例えば、1-ヒドロキシエタン-1、1-ジフオスホン酸、1-ヒドロキシエタン-1、1-ジフオスホン酸四ナトリウム塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸、リン酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、エデト酸等が挙げられる。

低級アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、イソブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール等が挙げられる。

多価アルコールとしては、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1、2-ブチレングリコール、1、3-ブチレングリコール、テトラメチレングリコール、2、3-ブチレングリコール、ペンタメチレングリコール、2-ブテン-1、4-ジオール、ヘキシレングリコール、オクチレングリコール等の2価のアルコール、グリセリン、トリメチロールプロパン、1、2、6-ヘキサントリオール等の3価のアルコール、ペンタエリスリトール等の4価アルコール、キシリトール等の5価アルコール、ソルビトール、マンニトール等の6価アルコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、テトラエチレングリコール、ジグリセリン、ポリエチレングリコール、トリグリセリン、テトラグリセリン、ポリグリセリン等の多価アルコール重合体、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノフェニルエーテル、エチレングリコールモノヘキシルエーテル、エチレングリコールモノ2-メチルヘキシルエー

テル、エチレングリコールイソアミルエーテル、エチレングリコールベンジルエーテル、エチレングリコールイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル等の2価のアルコールアルキルエーテル類、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールブチルエーテル、ジエチレングリコールメチルエチルエーテル、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールイソプロピルエーテル、ジプロピレングリコールメチルエーテル、ジプロピレングリコールエチルエーテル、ジプロピレングリコールブチルエーテル等の2価アルコールアルキルエーテル類、エチレングリコールモノメチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノブチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノフェニルエーテルアセテート、エチレングリコールジアジベート、エチレングリコールジサクシネート、ジエチレングリコールモノエチルエーテルアステート、ジエチレングリコールモノブチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノエチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノプロピルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノフェニルエーテルアセテート等の2価アルコールエーテルエステル、キシラルアルコール、セラキラルアルコール、バチラルアルコール等のグリセリンモノアルキルエーテル、ソルビトール、マルチトール、マルトトリオース、マンニトール、ショ糖、エリトリトール、グルコース、フルクトース、デンプン分解糖、マルトース、キシリトース、デンプン分解糖還元アルコール等の糖アルコール、グリソリッド、テトラヒドロフルフリルアルコール、POEテトラヒドロフルフリルアルコール、POP-ブチルエーテル、POP・POE-ブチルエーテル、トリポリオキシプロピレングリセリンエーテル、POP-グリセリンエーテル、POP-グリセリンエーテルリン酸、POP・POE-ペンタンエリスリトールエーテル等が挙げられる。

単糖としては、例えば、D-グリセリルアルデヒド、ジヒドロキシアセトン等の三炭

糖、D-エリトロース、D-エリトルロース、D-トレオース、エリスリトール等の四炭糖、L-アラビノース、D-キシロース、L-リキソース、D-アラビノース、D-リボース、D-リブロース、D-キシルロース、L-キシルロース等の五炭糖、D-グルコース、D-タロース、D-ブシコース、D-ガラクトース、D-フルクトース、L-ガラクトース、L-マンノース、D-タガトース等の六炭糖、アルドヘプトース、ヘプッロース等の七炭糖、オクツロース等の八炭糖、2-デオキシ-D- リボース、6-デオキシ-L- ガラクトース、6-デオキシ-L- マンノース等のデオキシ糖、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、シアル酸、アミノウロン酸、ムラミン酸等のアミノ糖、D-グルクロン酸、D-マンヌロン酸、L-グルロン酸、D-ガラクトツロン酸、L-イズロン酸等のウロン酸等が挙げられる。

オリゴ糖としては、例えば、ショ糖、グンチアノース、ウンベリフェロース、ラクトース、プランテオース、イソリクノース類、 α 、 α -トレハロース、ラフィノース、リクノース類、ウンビリシン、スタキオースベルバスコース類等が挙げられる。

多糖としては、例えば、セルロース、クインスシード、コンドロイチン硫酸、デンブ、ガラクタン、デルマタン硫酸、グリコーゲン、アラビアガム、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、キサンタンガム、ムコイチン硫酸、グアガム、デキストラン、ケラト硫酸、ローカストビンガム、サクシノグルカン、カロニン酸等が挙げられる。

アミノ酸として、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、トリプトファン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン等の中性アミノ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン等の酸性アミノ酸、及びアルギニン、ヒスチジン、リジン、ヒドロキシリジン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。また、アミノ酸誘導体として、例えばアシルサルコシンナトリウム(ラウロイルサルコシンナトリウム)、アシルグルタミン酸塩、アシル β -アラニンナトリウム、グルタチオン、ピロリドンカルボン酸等が挙げられる。

有機アミンとしては、例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、トリイソプロパノールアミン、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール等が挙げられる。

合成樹脂エマルジョンとしては、例えば、アクリル樹脂エマルジョン、ポリアクリ

ル酸エチルエマルジョン、アクリルレジン液、ポリアクリルアルキルエステルエマルジョン、ポリ酢酸ビニル樹脂エマルジョン等が挙げられる。

pH調製剤としては、例えば、乳酸-乳酸ナトリウム、クエン酸-クエン酸ナトリウム等の緩衝剤等が挙げられる。

ビタミン類としては、例えば、ビタミンA、B₁、B₂、B₆、E及びその誘導体、パントテン酸及びその誘導体、ビオチン等が挙げられる。

酸化防止剤としては、例えば、トコフェロール類、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸エステル類等が挙げられる。

酸化防止助剤としては、例えば、リン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、ケファリン、ヘキサメタフォスフェイト、フィチン酸、エチレンジアミン四酢酸等が挙げられる。

以下、具体例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、配合量及び濃度は特に記載のない限り重量%で示した。

試験例1 発毛効果試験

試験物質として、前記化合物1～5を用いた。試験物質は、70%エタノール水溶液に溶解し、試料として塗布に供した（試験物質濃度：50nM、及び100nM）。また、対照試料として70%エタノールを用いた。

発毛効果試験は、実験動物として毛周期の休止期にあるC3H/Heマウスを用い、小川らの方法（ノーマル アンド アブノーマル エピダーマル デイファレンシエーション [Normal and Abnormal Epidermal Differentiation]、M. Seiji及びI. A. Bernstein 編集、第159～170ページ、1982年、東大出版）により行った。

すなわち、マウスを1群6匹とし、バリカンでマウスの背部を剃毛し、各試料を1日1回、0.1mlずつ塗布した。24日後に毛の再生面積を測定し、剃毛面積に対する毛再生面積から毛再生面積率を算出した。結果を表1に示す（数値は平均値である）。

表 1

試験物質	毛再生面積率	
	50nM	100nM
化合物 1	70%	93%
化合物 2	65%	88%
化合物 3	15%	74%
化合物 4	68%	78%
化合物 5	70%	76%
<hr/>		
対照 (70%エタノール)	2%	

表 1 より明らかなように、マウスの発毛試験において、本発明化合物は対照試料に比べ、有意な発毛効果を有する。

試験例 2 毛包上皮系細胞増殖促進効果試験

特開 2000-63242 号公報に記載の方法に準じて、ヒト頭皮の毛包上皮系培養細胞を用い、毛包上皮系細胞増殖促進効果を測定した。

1. ヒト毛包上皮系細胞の採取

外科的手術の副産物として得られたヒトの頭皮から、毛周期における成長期の毛包を実体顕微鏡下で機械的に単離した。この成長期の毛包を1000U/mlのdispase及び0.2%のコラゲナーゼを含むダルベッコ改変のMEM (DMEM) で30分間、37℃で処理し、注射針の先を用いて脂肪組織、結合織性毛根鞘や毛乳頭を除去して、0.05%のEDTAを含むリン酸緩衝液で5分間、37℃で処理した。

次に、タイプ I コラーゲンでコーティングした培養皿に毛包を静置し、KGM培地（無血清のケラチノサイト増殖用培地）中で培養を行った。培養4～5日後に、毛包の培養皿底面への接着及び毛包上皮系細胞の増殖が確認できた時点で培地を交換し、以降2日おきに培地交換を行った。

このようにして増殖させた細胞を、0.05%トリプシン及び0.02%EDTAを含有したリン酸緩衝液中により、37℃で5分間処理した後、等量の0.1%トリプシンインヒビターで反応を停止させ、遠心処理（800×g，5分間）を施して細胞を回収した。

次に、細胞を上記の無血清培地に浮遊させて、タイプIコラーゲンでコーティングした培養皿に5000個/cm²密度で播種し、細胞がサブコンフルエントになるまで2日おきに培地交換を行った。再び0.05%トリプシン及び0.02%EDTAを含有したリン酸緩衝液中により、37℃で5分間処理した後、等量の0.1%トリプシンインヒビターで反応を停止させ、遠心処理（800×g，5分間）を施した。これにより得られたヒト毛包上皮系細胞に細胞凍結液（セルバンカー：ダイアトロン製）を添加し、100,000個/mlの濃度に調整して、各凍結チューブに100,000個（1ml）ずつ入れ、これを凍結保存した。なお、これらの細胞数は血球算定板で算出した。

2. 対象物質の毛包上皮系細胞増殖促進効果の測定

A. 毛包上皮系細胞の準備

上記工程により得た毛包上皮系細胞を培養フラスコ中に播種後、これを0.25%トリプシンー0.02%EDTA含有リン酸緩衝液で処理し、0.1%トリプシンインヒビターで反応を停止後、1,500rpmで5分間遠心処理を施した。上清を除去し、沈殿した細胞ペレットにKGM培地を添加して、細胞懸濁液を調製した。

KGM培地に浮遊させた細胞懸濁液を、タイプIコラーゲンコートされた96穴マイクロプレート（ファルコン社製）に3,000個（0.2ml）/穴ずつ播種し、細胞が底面に沈むまで約20分間室温下で放置した。その後、37℃、5%CO₂のインキュベータ内で1日間培養を行い、所望するヒト毛包上皮系培養細胞を得た。

B. 試験培地の調整

（1）試験物質添加培地の調整

KGM培地に、試験物質及びDMSOを、最終濃度がそれぞれ 1.0×10^{-6} mol/L及び0.1%となるように添加した。

（2）コントロール培地の調整

ネガティブコントロール：KGM培地に、DMSOを最終濃度が0.1%となるように添加した。

ポジティブコントロール：インシュリン及びハイドロコチゾンをDMSOに溶解

し、これをKGM培地に添加した。インシュリン、ヒドロコチゾン、DMSOの最終濃度はそれぞれ $5\mu\text{g/ml}$ 、 $0.5\mu\text{g/ml}$ 、 0.1% であった。

C. 対象物質培地交換

上記Aのヒト毛包上皮系培養細胞を調製した96穴マイクロプレート中のKGM培地を、試験物質添加培地又はコントロール培地 ($200\mu\text{l/穴}$) と交換後、 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ で2日間培養した。

D. 細胞増殖の測定

アラマブルー (アラマーバイオサイエンス社製) を、培地量に対して $1/10$ 量添加して、 37°C ($5\%\text{CO}_2$) で6時間インキュベートした。

インキュベート後、系の 595nm 及び 570nm での吸光度をマイクロプレートリーダー (バイオラッド社製) を用いてアラマブルー還元率を測定し、下記計算式に従って、試験物質添加培地の細胞増殖度 (A_2) を算出した。

$$\text{試験物質添加時の細胞増殖度 } (A_2) = (A_1 / N_1) \times 100 (\%)$$

A_1 : 試験物質添加培地のアラマブルー還元率

N_1 : ネガティブコントロールのアラマブルー還元率

さらに、細胞増殖度から細胞増殖促進指標を、下記計算式に従って算出した。

$$\text{試験物質の細胞増殖促進指標} = (A_2 - N_2) / (P_2 - N_2)$$

A_2 : 試験試料添加時の細胞増殖度

N_2 : ネガティブコントロールの細胞増殖度

P_2 : ポジティブコントロールの細胞増殖度

このとき、ネガティブコントロールの細胞増殖促進指標は0、ポジティブコントロールの細胞増殖促進指標は1となる。

なお、 N_2 、 P_2 は上記細胞増殖度の計算式において、 A_1 をそれぞれ N_1 、 P_1 (ポジティブコントロールのアラマブルー還元率) に置き換えて算出される。

E. 結果

表 2

試験物質	細胞増殖促進指標
化合物 1	1. 3
化合物 2	1. 5
化合物 3	1. 4
化合物 4	1. 4
化合物 5	1. 2
化合物 6	1. 3
化合物 7	1. 5
化合物 8	1. 2
化合物 9	1. 2

表 2 のように、本発明化合物に毛包上皮系細胞の増殖活性が確認され、毛包上皮系細胞の分裂増殖活性の維持による、毛髪成長期の維持、延長作用を有することが明らかになった。

試験例 3 細胞集塊共存培養法による発毛誘導効果試験

ヒト正常外毛根鞘細胞と、ヒト正常毛乳頭細胞とが共存した状態で形成させた細胞集塊の呼吸量増加を指標として、発毛誘導効果を評価した。

1. 細胞の調整

ヒト正常毛乳頭細胞 (DP) : 頭毛より初代培養で入手した DP を、タイプ I コラーゲンでコートした 75cm² 培養フラスコ中、10% FBS 添加 DMEM 培地で 3 回継代培養し、細胞凍結液 (セルバンカー II : ダイアトロン製) を用いて、液体窒素中で凍結保存した。

ヒト正常外毛根鞘細胞 (ORS) : 頭毛より初代培養で入手した ORS を、タイプ I コラーゲンでコートした 75cm² 培養フラスコ中、SFM 培地で 3 回継代培養し、セルバンカー II を用いて、液体窒素中で凍結保存した。

2. 細胞の培養

凍結保存したDPおよびORS細胞を解凍し、氷冷したSFM培地で洗浄後、同培地中に再分散させ、血球計算版を用いて精密に細胞密度を計測した。それぞれの細胞密度を正確に 5×10^4 Cells/ml に調整後、氷冷下、等量ずつ混合した。混合した細胞懸濁SFM培地を $80 \mu\text{l}$ ずつ96穴マイクロプレート（スミロンセルタイト スフェロイド96Uプレート）の各穴に播種し、2日間培養した。播種時の1穴中の細胞数は、DP及びORS共に2000 Cells、合計で4000 Cellsとなる。

3. 被験物質の添加

被験物質を含む、William's E(+) 培地 [William's E 培地に $10 \mu\text{g/mL}$ のトランスフェリン、 10ng/mL のヒドロコチゾン、 $10 \mu\text{g/mL}$ インシュリン、 10ng/mL ナトリウムセレナイトを添加した培地] $80 \mu\text{l}$ ずつ各穴に添加し、2日間さらに培養した。

各穴に添加した被験物質含有William's E(+) 培地は、被験物質を 10mM 又は 100mM の濃度でエタノールに溶解させ、William's E(+) 培地に 0.2% ずつ添加して調製した。従って、各穴における被験物質の最終濃度はそれぞれ $10 \mu\text{M}$ 又は $100 \mu\text{M}$ 、エタノールの最終濃度は何れも 0.1% であった。

また、陰性コントロールとしてエタノール 0.2% を含むWilliam's E(+) 培地を $80 \mu\text{l}$ 添加した（エタノールの最終濃度 0.1% ）。

4. 呼吸活性の測定

アラマーブルー、SFM培地、William's E(+) 培地をそれぞれ $2 : 1 : 1$ の割合で混合し、 37°C に温めた後 $40 \mu\text{l}$ ずつ各穴に添加し、 37°C で6時間反応させた。反応終了後、各穴から $100 \mu\text{l}$ ずつ反応液を採取し、蛍光測定用白色96穴プレート（Opaque Plate）にトランスファーした。

各穴の蛍光強度を、励起波長： 544nm 、蛍光波長： 590nm に設定した蛍光強度計（Labsystems Fluoroskan II）で測定し、細胞を培養していない反応液（すなわち、細胞を含まないSFM培地を用いて同様に処理した反応液）の蛍光強度を差し引いて、これを各条件下における呼吸量とした。呼吸量から、相対呼吸量（%）を下記計算式より求めた。

相対呼吸量(%) = [呼吸量 (被験物質)] / [呼吸量 (陰性コントロール)] $\times 100$
結果を表3に示す。

表 3

被験物質	相対呼吸量 (%)	
	10 μ M	100 μ M
化合物 1	138.9	157.0
化合物 2	108.5	122.3
化合物 3	106.5	107.5
化合物 4	126.8	133.6
化合物 5	124.4	130.5
化合物 6	101.0	102.0
化合物 7	122.4	129.0
化合物 8	105.6	111.9
化合物 9	129.7	132.2

表 3 からわかるように、本発明化合物はヒトの DP と ORS が共存した状態で形成させた細胞集塊の呼吸量を増加させたことから、成長期移行期の毛包細胞の活性化を反映し、発毛誘導効果を有することが明らかになった。

試験例 4 毛幹の伸長の検討

さらに、本発明化合物について、毛髪伸長効果を検討した。

1. ヒト毛包の器官培養

実体顕微鏡下でヒトの頭皮から成長期の毛包を単離し、「Williams E 培地 (Gibco 製) にペニシリン、ストレプトマイシン及びファンギゾンを加えた培地」(以下、(一) 培地という) で洗浄した後に長さを測定した。

(一) 培地に、さらに 10 ng/ml のヒドロコチゾン、10 μ g/ml のインシュリン、10 ng/ml のナトリウムセレンナイト及び 10 μ g/ml のトランスフェリンを添加した培地 (以下、(+) 培地という) を 24 穴マイクロプレートに 1 穴あたり 1 ml 注入し、この中

に前記毛包を沈ませて、5%CO₂下、37℃で一晩培養した（前培養）。

前培養後に各毛包の長さを再度測定し、前培養期間における伸長が0.25mm以上の毛包のみを選択して、その伸長の程度が均等になるように9本ずつの毛包群に分けた。毛包における毛幹の伸長は、上記のマイクロプレートにマイクロメーターを装着した倒立顕微鏡を用いて目視で観察した。

2. 試験物質の評価

A. 試験物質含有培地

試験物質のDMSO溶液を（－）培地に添加して調製した。試験物質、DMSOの最終濃度はそれぞれ 1.0×10^{-5} mol/L、0.1%であった。

B. ネガティブコントロール培地

（－）培地にDMSOのみを最終濃度が0.1%になるように添加して調製した。

C. 培地交換及び測定

前記毛包群の培地を、それぞれ試験物質含有培地又はネガティブコントロール培地で交換し、さらに5日間5%CO₂下、37℃で培養した。5日間培養後の各毛包の長さを測定し、その平均値を比較した。結果を表4に示す。

表 4

試験物質	平均毛幹伸長 (mm)
化合物 1	1. 7
化合物 2	1. 5
化合物 3	1. 6
化合物 4	1. 9
化合物 5	1. 4
化合物 6	1. 7
化合物 7	1. 2
化合物 8	1. 7
化合物 9	1. 5

 ネガティブコントロール 0. 6

この結果より、毛包における毛幹の伸長を促進し、毛包器官として調和の取れた毛髪成長期延長効果を発揮することが明らかになった。

試験例 5 トリコグラム試験

さらに、養毛剤の実使用試験として、ヒトに対するトリコグラム試験を行った。

1. 試料溶液の調製

試験物質として、化合物 1 及び化合物 2 を用いた。各試験物質を試験例 1 と同様に 70 % エタノールに溶解し、試料とした（試験物質濃度：50 nM）。

2. 試験方法

各試料の使用前と使用後の抜去毛髪の毛根を顕微鏡下で観察し、毛根の形態から休止期毛根数を計数し、その割合の増減によって養毛作用を比較した。休止期毛根とは成長の止まった毛の毛根であり、脱毛を訴える人は正常な人よりもこの休止期毛根の割合が多いことが認められている。

具体的には、各試料をそれぞれ男性被験者 10 名の頭皮に、1 日 2 回、1 回 2 ml ずつ 6 ヶ月間連続して塗布し、塗布直前及び 6 ヶ月間塗布終了直後に被験者 1 名につきそれぞれ 100 本ずつ毛髪を抜去し、休止期毛根数を調べた。使用後の休止期毛根の割合が使用前に比べて 20 % 以上減少、± 20 % 変化、又は 20 % 以上した被験者の割合（%）をそれぞれ算出した。結果を表 5 に示す。

表 5

試験物質	休止期毛根の割合		
	20%以上減少	±20%	20%以上増加
化合物 1	70 %	30 %	0 %
化合物 2	60 %	30 %	10 %

表5より明らかなように、実使用試験においても本発明化合物の塗布により休止期毛根が有意に減少し、養毛剤として有効であることが理解される。

以下、本発明の実施例を示すが、何れも上記試験例1で示した発毛効果試験、試験例2で示した毛髪成長期延長効果試験、及び試験例4で示したトリコグラム試験において有意な効果が得られた。

実施例1 O/W乳液型養毛剤

(A相)

ポリオキシエチレン (60モル) 付加硬化ヒマシ油	2.0重量%
グリセリン	10.0
化合物1	1.0
ジプロピレングリコール	10.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0
ポリエチレングリコール1500	5.0

(B相)

セチルイソオクタネート	10.0
スクワラン	5.0
ワセリン	2.0
プロピルパラベン	2.0

(C相)

カルボキシビニルポリマー1%水溶液	30.0
ヘキサメタリン酸ソーダ	0.03
イオン交換水	8.35

(D相)

カセイカリ	0.12
イオン交換水	残余

(製造法)

A相、B相をそれぞれ60℃で加熱溶解し、混合してホモミキサー処理しゲルを作る。次に、これに溶解したC相を加え、最後に溶解したD相を添加し、ホモミキサー

で乳化してO/W乳液型の養毛剤を得た。

実施例2 クリーム状養毛剤

(A相)

流動パラフィン	5.0 重量%
セトステアリルアルコール	5.5
グリセリルモノステアレート	3.0
化合物2	3.0
プロピルパラベン	0.3
香料	0.1

(B相)

ビタミンEコハク酸エステル	5.0
グリセリン	8.0
ジプロピレングリコール	20.0
ポリエチレングリコール4000	5.0
ドデシル硫酸ナトリウム	0.1
ヘキサメタリン酸ソーダ	0.005
イオン交換水	45.095

(製造法)

A相、B相をそれぞれ加熱溶解して混合し、ホモミキサーで乳化してクリーム状養毛剤を得た。

実施例3

化合物3	0.2 重量%
ステアリルジメチルアミンオキシド	0.5
硬化ヒマシ油エチレンオキシド(40モル)付加物	1.0
95%エタノール	54.0
イオン交換水	残部

(製造法)

95%エタノールにイオン交換水を加え、これに硬化ヒマシ油エチレンオキシド(40モル)付加物及びステアリルジメチルアミンオキシドを加えた後、化合物3を加え、攪拌溶解した。

実施例4

N-ヤシラウリル- β -アミノプロピオン酸ソーダ	0.2重量%
化合物4	0.1
ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	0.5
硬化ヒマシ油エチレンオキシド(40モル)付加物	1.0
95%エタノール	54.0
イオン交換水	残部

(製造法)

95%エタノールにイオン交換水を加え、これに硬化ヒマシ油エチレンオキシド(40モル)付加物、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム及びN-ヤシラウリル- β -アミノプロピオン酸ソーダを加えた後、化合物4を加え、攪拌溶解した。

実施例5 ローション

(A相)

ソルビトール	3.0重量%
グリセリン	5.0
レゾルシン	0.02
イオン交換水	残部

(B相)

化合物6	0.1
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	0.5
95%エタノール	20.5
香料	適量

(製造法)

A相の各成分を混合溶解し、これにB相の混合溶液を攪拌しながら加えて均質な溶液とし、ローションを調製した。

実施例6 クリーム

(A相)

ミツロウ	10.0重量%
パラフィンワックス	6.0
ラノリン	3.0
イソプロピルミリステート	6.0
スクワラン	8.0
流動パラフィン	26.0
ポリオキシエチレンソルビタンステアレート	2.0
ソルビタンモノステアレート	4.2
防腐剤	適量

(B相)

プロピレングリコール	2.0
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	1.0
化合物6	0.1
精製水	残余

(製造法)

A相の成分を混合し、約75℃で加熱溶解し、これに75℃に加熱したB相の混合液を攪拌しながら加えた後、45℃になるまで冷却しながら攪拌を続け、放置してクリームを得た。

実施例7 O/W乳液型養毛料

(A相)

化合物5	0.01重量%
ポリオキシエチレン(60モル)付加硬化ヒマシ油	2.0
グリセリン	10.0

ジプロピレングリコール	10.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0
ポリエチレングリコール (分子量1500)	5.0
(B相)	
セチルイソオクタネート	10.0
スクワラン	5.0
ワセリン	2.0
プロセルパラベン	2.0
(C相)	
カルボキシビニルポリマー1%水溶液	30.0
ヘキサメタリン酸ソーダ	0.03
イオン交換水	8.35
(D相)	
イオン交換水	4.5
(E相)	
カセイカリ	0.12
イオン交換水	残余

(製造法)

A相、B相をそれぞれ60℃で加熱溶解し、混合してホモミキサー処理しゲル状物質を得た。これにD相を徐々に添加しホモミキサーで分散した後、ここに溶解したC相を加え、さらに溶解したE相を添加し、ホモミキサーで乳化してO/W乳液型の養毛料を得た。

実施例8 クリーム状養毛料

(A相)

化合物7	1.0重量%
流動パラフィン	5.0
セトステアリルアルコール	5.5
グリセリルモノステアレート	3.0

EO (20モル) - 2-オクチルドデシルエーテル	3. 0
プロピルパラベン	0. 3
香料	0. 1
(B相)	
グリセリン	8. 0
ジプロピレングリコール	20. 0
ポリエチレングリコール (分子量4000)	5. 0
ヘキサメタリン酸ソーダ	0. 005
イオン交換水	残 余

(製造法)

A相、B相をそれぞれ加熱溶解して混合し、ホモミキサーで乳化してクリーム状養毛料を得た。

実施例9 ヘアトニック

化合物8	10. 0重量%
ペパーミント (1, 3-ブチレングリコール溶液)	0. 1
N, N-ジメチル-2-ドデシルアミノオキシド	1. 0
ヒノキチオール	1. 0
ビタミンB6	0. 2
ビタミンEアセテート	0. 02
メントール	0. 2
センブリエキス	1. 0
サリチル酸	0. 1
マイカイカ (エタノール抽出液)	0. 5
プロピレングリコール	2. 0
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 01
ポリオキシエチレン (10モル) モノステアレート	2. 0
75%エタノール	残 余

(製造法)

75%エタノールに上記各成分を順次添加し、攪拌溶解してヘアトニックを得た。

実施例10 ヘアトニック

化合物9	10.0重量%
アルテア (エタノール抽出液)	1.5
ヨクイニン (エタノール抽出液)	1.5
N, N-ジメチル-2-テトラデシルアミンオキシド	0.05
ヒノキチオール	1.0
ビタミンB6	0.2
ビタミンEアセテート	0.02
メントール	0.2
サリチル酸	0.1
カッコン (エタノール抽出液)	0.5
プロピレングリコール	0.01
ヒアルロン酸ナトリウム	0.01
ポリオキシエチレン (10モル) モノステアレート	2.0
70%エタノール	残余

(製造法)

70%エタノールに上記各成分を順次添加し、攪拌溶解してヘアトニックを得た。

実施例11 エアゾール養毛料

(原液処方)

化合物1	0.6重量%
95%エタノール	50.0
グリチルレチン酸	0.1
アルテア (エタノール抽出液)	0.05
ペパーミント (エタノール抽出液)	0.05
センブリエキス	0.1
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1

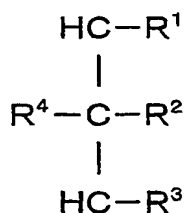
N, N-ジヒドロキシメチルー 2 - デシルアミンオキシド	0. 2
硬化ヒマシ油エチレンオキシド (40 モル) 付加物	0. 5
乳酸	適 量
乳酸ナトリウム	適 量
香料	適 量
色素	適 量
精製水	残 余
(充填処方)	
原液	50. 0
液化石油ガス	50. 0

(製造法)

原液処方を溶解した後、これを缶に充填し、バルブ装着後、ガスを充填して養毛料を得た。

請求の範囲

1. 下記式(I)で示される化合物を有効成分として含有することを特徴とする養毛剤。



(I)

($\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ のうち、一つは C_{14-22} アルキル基、 C_{14-22} アルコキシ基、又は C_{14-22} アシルオキシ基であり、その他はそれぞれH、OH、 C_{1-3} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ基である。

ただし、 R^1 又は R^3 の一方が C_{14-22} アルコキシ基で、且つ R^2 、 R^4 の何れかが C_{1-3} アルコキシ基の場合、 R^1 又は R^3 の他方はH、 C_{1-3} アルキル基、又は C_{1-3} アルコキシ基である。

また、 R^1 又は R^3 の一方が C_{14-22} アシルオキシ基の場合、式(I)の化合物は少なくとも一つの C_{1-3} アルコキシ基を有する。)

2. 請求項1記載の養毛剤において、 R^1 が C_{14-22} アルキル基であることを特徴とする養毛剤。
3. 請求項2記載の養毛剤において、 R^1 がヘプタデシル基、 R^2 がメトキシ基、 R^3 がOHであることを特徴とする養毛剤。
4. 請求項2記載の養毛剤において、 R^1 がヘプタデシル基、 R^2 及び R^3 がOHであることを特徴とする養毛剤。
5. 請求項1記載の養毛剤において、 R^1 が C_{14-22} アシルオキシ基であることを特徴とする養毛剤。
6. 請求項5記載の養毛剤において、 R^1 がオクタデカノイルオキシ基、 R^2 がメトキシ基、 R^3 がOHであることを特徴とする養毛剤。

7. 請求項1記載の養毛剤において、 R^2 が C_{14-22} アルコキシ基であることを特徴とする養毛剤。
8. 請求項7記載の養毛剤において、 R^2 がヘキサデシルオキシ基、 R^1 がメトキシ基、 R^3 がOHであることを特徴とする養毛剤。
9. 請求項7記載の養毛剤において、 R^2 がヘキサデシルオキシ基、 R^1 及び R^3 がOHであることを特徴とする養毛剤。
10. 請求項1記載の養毛剤において、 R^1 が C_{14-22} アルコキシ基であることを特徴とする養毛剤。
11. 請求項10記載の養毛剤において、 R^1 がヘキサデシルオキシ基、 R^2 及び R^3 がメトキシ基であることを特徴とする養毛剤。
12. 請求項10記載の養毛剤において、 R^1 がヘキサデシルオキシ基、 R^2 がOH、 R^3 がメトキシ基であることを特徴とする養毛剤。
13. 請求項10記載の養毛剤において、 R^1 がヘキサデシルオキシ基、 R^2 がH、 R^3 がOHであることを特徴とする養毛剤。
14. 請求項1～13の何れかに記載の養毛剤において、 R^4 がHであることを特徴とする養毛剤。
15. 請求項10記載の養毛剤において、 R^1 がオクタデシルオキシ基、 R^2 及び R^4 がメチル基、 R^3 がOHであることを特徴とする養毛剤。
16. 請求項1～15の何れかに記載の養毛剤の有効量を哺乳動物の皮膚に塗布することを特徴とする養毛方法。
17. 請求項16記載の方法において、哺乳動物の皮膚がヒトの頭皮であることを特徴とする養毛方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K7/06, A61P17/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K7/06, A61P17/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 11-263713 A (Shiseido Company, Limited.), 28 September, 1999 (28.09.99), Full text; especially, Claims 1,2 (Family: none)	1, 7, 9, 10, 14, 16, 17 1-17
X Y	WO 83/02390 A (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN), 21 July, 1983 (21.07.83), Full text; especially, Claims 1-3 & JP 59-500129 A	1, 2, 14, 16, 17 1-17
X Y	JP 1-132510 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 May, 1989 (25.05.89), Full text; especially, page 3, lower left column, experimentation example (Family: none)	1, 2, 14, 16, 17 1-17
X Y	JP 1-132511 A (Lion Corporation), 25 May, 1989 (25.05.89), Full text; especially, Claim 1; page 2, upper right column, formulas [I] [II] (Family: none)	1, 14, 16, 17 1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
03 December, 2001 (03.12.01)Date of mailing of the international search report
18 December, 2001 (18.12.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07538

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-263711 A (Shiseido Company, Limited), 28 September, 1999 (28.09.99), Full text; especially, Claims 1-38; page 8, table 1 (Family: none)	1-17
A	JP 4-342415 A (Lion Corporation), 30 November, 1992 (30.11.92), Full text; especially, Claim 1	1, 5, 6, 16, 17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/06, A61P17/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/06, A61P17/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2001年
日本国登録実用新案公報	1994-2001年
日本国実用新案登録公報	1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 11-263713 A(株式会社資生堂) 28.9月.1999(28.09.99)全文、特に請求項1,2 (ファミリーなし)	1, 7, 9, 10, 14, 16, 17 1-17
X Y	WO 83/02390 A1(HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) 21.7月.1983(21.07.83)全文、特に請求項1-3 & JP 59-500129 A	1, 2, 14, 16, 17 1-17
X Y	JP 1-132510 A (大正製薬株式会社) 25.5月.1989(25.05.89) 全文、特に第3頁左下欄試験例 (ファミリーなし)	1, 2, 14, 16, 17 1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.01

国際調査報告の発送日

18.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 1-132511 A(ライオン株式会社)25.5月.1989(25.05.89)全文、特に請求項1、第2頁右上欄式[I][II] (ファミリーなし)	1, 14, 16, 17 1-17
Y	JP 11-263711 A(株式会社資生堂)28.9月.1999(28.09.99)全文、特に請求項1-38、第8頁表1(ファミリーなし)	1-17
A	JP 4-342415 A(ライオン株式会社)30.11.1992(30.11.92)全文、特に請求項1	1, 5, 6, 16, 17

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.